



**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

**E. U. de Enfermería y Fisioterapia**

Grado en Enfermería

**TRABAJO FIN DE GRADO**

Revisión bibliográfica sistemática

**Actividad del plasma rico en plaquetas  
en el tratamiento de la úlcera de pie  
diabético**

**Alumna: Vega Patricio García**

**Tutora: Dra. Marina Holgado Madruga**

**Salamanca, 10 de mayo de 2018**

## **AGRADECIMIENTOS:**

En primer lugar, me gustaría dar mi más sincero agradecimiento a mi tutora, la Dra. Marina Holgado Madruga, por animarme a superar mis límites y sacar la mejor parte de mí, y por empujarme a querer formar parte del mundo de la investigación.

A mis padres, por el esfuerzo que han realizado para conseguir que fuera todo lo que soy ahora y apoyarme incluso cuando es posible que no me mereciera todo ese apoyo. Gracias por confiar siempre en que lograría todo lo que me propusiera.

A mis amigos, los de siempre y los que han llegado en los últimos años, que han sabido animarme y compensar mi ausencia en nuestros planes, y han pasado por alto mi incapacidad para cambiar de tema de conversación. Gracias a mis compañeras y amigas, Marta, Érika y Fabiola, por disfrutar conmigo el proceso de convertirnos en enfermeras.

Y especialmente a Marta Patricio García, como diseñadora gráfica y como hermana, por ayudarme a crear la mayoría de las estupendas imágenes que forman parte de este trabajo, y por tener tanta paciencia mientras las diseñábamos.

## ÍNDICE:

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>Pág.6</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>Pág.7</b>
2.1. Diabetes mellitus y pie diabético .....	Pág.7
2.1.1. Úlceras de pie diabético.....	Pág.7
2.2. Plasma rico en plaquetas y regeneración tisular .....	Pág.8
2.2.1. Proceso de regeneración de las heridas .....	Pág.8
2.2.3. Plasma rico en plaquetas como medicamento .....	Pág.11
<b>3. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>Pág.12</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>Pág.12</b>
4.1. Objetivo general .....	Pág.12
4.2. Objetivos específicos .....	Pág.12
<b>5. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN .....</b>	<b>Pág.12</b>
5.1. Estrategia de búsqueda .....	Pág.12
5.2. Criterios de inclusión y exclusión .....	Pág.13
5.3. Evaluación de la calidad de los estudios .....	Pág.14
5.4. Datos obtenidos de los estudios revisados.....	Pág.14
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>Pág.16</b>
6.1. Resultados globales de la búsqueda.....	Pág.16
6.2. Resultados de los artículos analizados.....	Pág.17
6.3. Características de los estudios y calidad de los mismos.....	Pág.28
6.4. Análisis de la eficacia .....	Pág.28
6.5. Análisis de la seguridad .....	Pág.29
6.6. Análisis de la prevención de la infección .....	Pág.29
<b>7. DISCUSIÓN .....</b>	<b>Pág.30</b>
<b>8. CONCLUSIONES .....</b>	<b>Pág.32</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>Pág.33</b>

## **ABREVIATURAS:**

**ABO:** Antibiótico.

**AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**APG:** Autologous platelet-rich gel (Gel autólogo rico en plaquetas)

**APO:** Apocynin (Apocinina).

**CLI:** *Critical Limb Ischemia* (Isquemia crítica del miembro).

**DM:** Diabetes Mellitus.

**DFU:** *Diabetic foot ulcer* (Úlcera de pie diabético).

**EA:** Efectos adversos.

**EJ:** Escala Jadad.

**FCP:** Factor de crecimiento plaquetario.

**FDA:** Food and Drug Administration.

**HbA1c:** Hemoglobina glicosilada.

**HTA:** Hipertensión arterial.

**IA:** Insuficiencia arterial.

**LP-PRP:** Plasma rico en plaquetas y pobre en leucocitos.

**LR-PRP:** Plasma rico en plaquetas y rico en leucocitos.

**MeSH:** Medical Subject Headings (Títulos en materia médica).

**MMII:** Miembros inferiores.

**NA:** No aplica.

**NCF:** Normas Correctas de Fabricación.

**NE:** Nivel de evidencia.

**PD:** Pie diabético.

**PDGF:** *Platelet derived growth factor* (Factor de crecimiento derivado de plaquetas).

**PLG:** Platelet-leukocyte gel (Gel de plaquetas y leucocitos).

**PPP:** Plasma Pobre en Plaquetas.

**PRGF:** Preparado Rico en Factores de Crecimiento.

**PRP:** Plasma rico en plaquetas.

**PRPGF:** Plasma rico en plaquetas y factores de Crecimiento.

**SD:** Standard deviation = desviación estándar.

**SF:** Suero fisiológico.

**Tto:** Tratamiento.

**UPD:** Úlceras de pie diabético.

**VS:** *Versus* (En comparación).

## 1. RESUMEN:

Las úlceras de pie diabético (UPD) son complicaciones muy prevalentes a nivel mundial dentro de la patología diabética (el 15% desarrollan UPD). La mayoría de ellas responde positivamente a los tratamientos convencionales; sin embargo, algunas se cronifican. Por esta razón y su alta prevalencia es necesario implementar nuevos tratamientos.

El plasma rico en plaquetas (PRP) es una estrategia de tratamiento basada en la acción de los factores de crecimiento, que favorecen la regeneración tisular.

Nuestros objetivos consisten en estudiar la eficacia y los efectos adversos (EA) del tratamiento con PRP en las UPD y su capacidad de prevención de infecciones. Realizamos una búsqueda bibliográfica sistemática en: Cochrane Library, PubMed, Dialnet y Google Académico; utilizándose como palabras clave: *pie diabético, úlcera crónica, plasma rico en plaquetas, efectos adversos, prevención de infección* y sus traducciones en inglés. Los criterios de inclusión fueron: estudios randomizados controlados, meta-análisis, revisiones bibliográficas sistemáticas, tamaño de muestra > 15 pacientes, tiempo de seguimiento > 1 mes, análisis estadístico de la eficacia, estudio de los EA, comparación con tratamientos convencionales, UPD no infectadas, estudios posteriores a 2005 en inglés o español. Definimos la eficacia del tratamiento con PRP, como la velocidad de reducción del tamaño de las úlceras, y evaluamos la seguridad mediante el estudio de los EA.

Observamos que el PRP es un tratamiento eficaz para las UPD; reduce el tiempo de regeneración tisular respecto a los tratamientos convencionales y presenta escasos y leves efectos adversos. Asimismo, no existen datos sobre la capacidad profiláctica infecciosa del PRP.

## 2. INTRODUCCIÓN:

**2.1. Diabetes mellitus y pie diabético.-** La Diabetes mellitus (DM) se define como un conjunto de patologías metabólicas caracterizado por la hiperglucemia crónica que aparece como consecuencia de defectos en la secreción o acción de la insulina. En España, la prevalencia de la DM se encuentra en torno al 11% de la población total <sup>1</sup>.

Varios procesos fisiopatogénicos están relacionados con su aparición, y varían desde la destrucción autoinmunitaria de las células  $\beta$ -pancreáticas hasta alteraciones que conducen a la resistencia a la acción insulínica <sup>2</sup>.

Son varias las complicaciones <sup>3</sup> que pueden aparecer como consecuencia de un control deficiente de esta patología, por lo que un buen seguimiento del metabolismo de los pacientes puede evitar o retrasar su aparición. Estas se clasifican en:

- Complicaciones a corto plazo: relacionadas con la alteración aguda del metabolismo de la glucosa (hipoglucemia e hiperglucemia).
- Complicaciones a largo plazo: producidas por la destrucción de estructuras internas (neuropatía y angiopatía). Respecto a la angiopatía, las complicaciones se dividen en macrovasculares y microvasculares.

Dentro de las complicaciones microvasculares tenemos que incluir el término “pie diabético” (PD), que engloba cualquier lesión del pie, infección, úlcera y/o destrucción de tejidos profundos que aparece como resultado de la DM y sus complicaciones <sup>4</sup>.

La prevalencia del pie diabético en España está situada entre el 8% y el 13% de los pacientes con DM y se trata de una entidad clínica que afecta sobre todo a pacientes con edades comprendidas entre los 45 y los 65 años <sup>1</sup>.

**2.1.1. Úlceras de pie diabético <sup>5</sup>.-** Los niveles elevados y sostenidos de glucosa plasmática, desencadenan una serie de situaciones fisiopatológicas que constituyen las bases del pie diabético.

Los tratamientos convencionales están destinados a la eliminación del tejido necrótico, al control de la carga bacteriana y del exudado y a favorecer el crecimiento del tejido sano. Estos consisten en:

- Eliminación de tejido necrótico mediante desbridamiento, que puede ser cortante, enzimático o autolítico.
- Control del exudado y la carga bacteriana y facilitación del crecimiento tisular con hidrogeles, hidrocoloides, alginatos, apósitos transparentes, apósitos absorbentes, apósitos de hidrogel, films impermeables, etc.

Cuando estos tratamientos convencionales no son eficaces y/o las UPD se definen como crónicas, es necesario utilizar nuevas alternativas terapéuticas.

**2.2. Plasma rico en plaquetas y regeneración tisular.-** Inicialmente, el PRP se aplicó en la medicina plástica con el fin de retrasar los signos del envejecimiento. Esto es debido a sus propiedades moduladoras y estimuladoras de la proliferación de las células de origen mesenquimal <sup>6</sup>.

Posteriormente, su uso se extendió a otras especialidades quirúrgicas para favorecer la curación de las heridas iatrogénicas y las heridas de evolución recalcitrante. Sin embargo, sus aplicaciones actuales se extienden más allá del tratamiento de heridas quirúrgicas <sup>6</sup>.

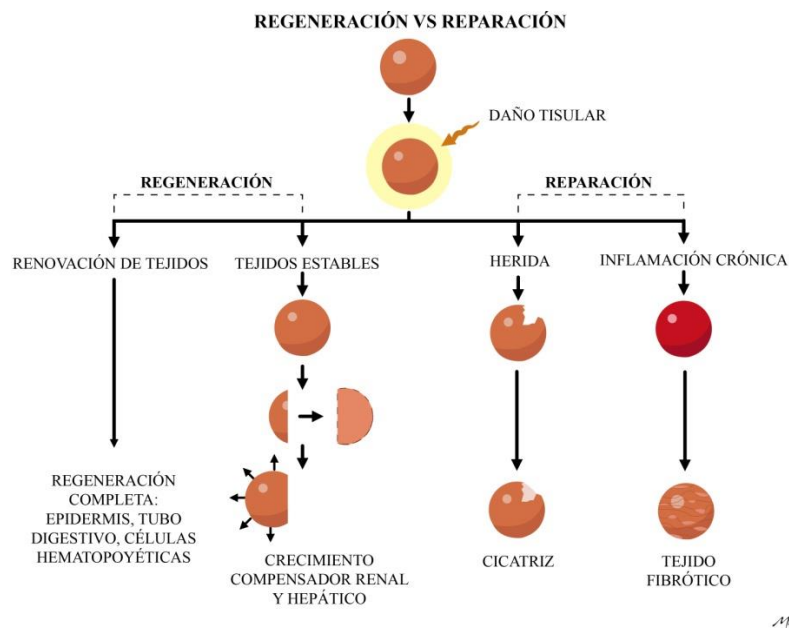
El plasma rico en plaquetas es un volumen de plasma extraído del propio paciente, o de sangre de donantes, que contiene una cantidad de plaquetas cinco veces mayor (1.000.000 plaq/ $\mu$ L en 5 mL) que la que se encuentra en la sangre normal (150.000 plaq/ $\mu$ L en 5 mL) <sup>7</sup>. La administración del producto se realiza mediante microinyecciones que se aplicarán en diferente profundidad y localización dependiendo del problema a tratar.

**2.2.1. Proceso de regeneración de las heridas.-** Cuando un tejido es agredido, el organismo inicia una serie de reacciones tisulares complejas que están orientadas a la resolución de la lesión. El tejido lesionado puede evolucionar de dos formas: reparándose o regenerándose. Se entiende por reparación la restauración de un tejido con células de distinta morfología a las originales y en consecuencia de distinta función, formándose la cicatriz, de origen fibroso <sup>8</sup>.



La regeneración celular, sin embargo, es un mecanismo de resolución de la lesión de un tejido donde las células son sustituidas por células similares, con propiedades análogas a las anteriores, no alterándose ni la arquitectura ni la función del tejido celular <sup>8</sup>.

Las heridas crónicas, como son las UPD, se definen como tal por su escasa tendencia a la cicatrización. Esto ocurre porque el proceso de recuperación del tejido se detiene como consecuencia de la inflamación crónica. Véase figura 1.



**Figura 1.-** Diferencias entre los procesos de regeneración y reparación tisular.

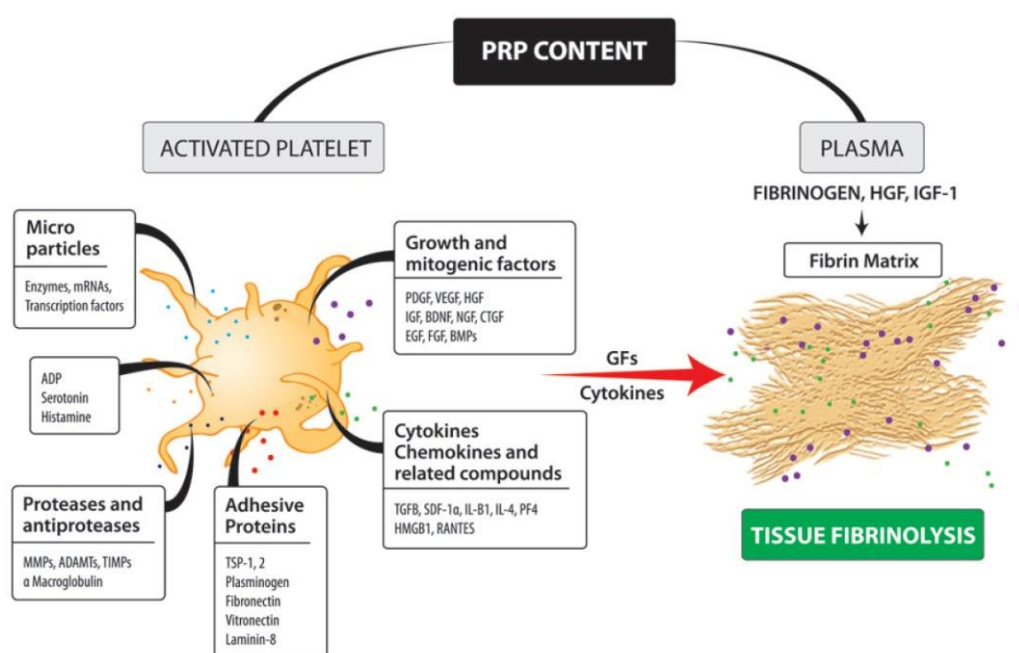
La regeneración de los tejidos tiene lugar mediante un complejo de eventos a nivel celular y molecular regulados por factores de crecimiento, que son liberados en el foco de la lesión <sup>9</sup>.

Celularmente, el PRP se compone de suero, leucocitos, plaquetas y factores de crecimiento, pero aunque la presencia conjunta de todos estos elementos favorece su acción, los fundamentales son los factores de crecimiento, que ejercen la función de regeneración <sup>10</sup>. Véase [figura 2](#).

Estos factores de crecimiento son:

- **Factor de crecimiento de origen plaquetario (PDGF):** activa los macrófagos, es mitógeno de células mesenquimales, facilita la formación de colágeno tipo I y promueve la angiogénesis.

- **Factor de crecimiento de transformación beta (TGF- $\beta$ ):** participa en procesos de quimiotaxis, proliferación y diferenciación de las células mesenquimales, síntesis de colágeno por osteoblastos, y angiogénesis; además inhibe la formación de osteoclastos y la proliferación de células epiteliales en presencia de otros factores.
- **Factor de crecimiento fibroblástico (FGF):** favorece la proliferación y diferenciación de osteoblastos, inhibe los osteoclastos, participa en la proliferación de fibroblastos e induce la secreción de fibronectina por estos; asimismo promueve la angiogénesis por acción quimiotáctica sobre las células endoteliales.
- **Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF):** favorece la proliferación y diferenciación de células mesenquimales y de revestimiento y participa en la síntesis de osteocalcina, fosfatasa alcalina y colágeno tipo I por los osteoblastos.
- **Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF):** participa en procesos de quimiotaxis y proliferación de células endoteliales; promueve la hiperpermeabilidad de los vasos sanguíneos.
- **Factor de crecimiento epidérmico (EGF):** mitogénico, antiapoptótico, quimiotáctico y promueve la diferenciación de las células epiteliales, renales, gliales y de los fibroblastos.



**Figura 2.-** Plaquetas y factores de crecimiento <sup>11</sup>.

**2.2.2. Plasma rico en plaquetas como medicamento.-** La FDA (Food and Drug Administration) publica la aprobación del tratamiento con PRP en junio de 2012, especificando los métodos de obtención que se pueden aplicar para llevar a cabo dicho tratamiento. Aprobó la técnica cerrada con cuatro kits prefabricados <sup>12</sup>.

En lo referente a la legislación española, la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) publica en el Informe de mayo de 2013 (Informe/VI/23052013) <sup>13</sup>, el marco general del uso del PRP, las obligaciones que se deben respetar por parte de los fabricantes y la información mínima que deben recibir los pacientes a quienes se les aplique.

Dicha agencia considera el plasma rico en plaquetas como un medicamento de uso humano y por tanto, además de cumplir las garantías de calidad, trazabilidad, farmacovigilancia e información, deben ser explicadas las condiciones de prescripción para su aplicación <sup>13</sup>.

En la Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario (NCF) de la AEMPS <sup>14</sup>, se informa que los medicamentos derivados de sangre o plasma humanos deben cumplir los principios y directrices de la NCF, así como las autorizaciones de comercialización pertinentes. Se consideran medicamentos y sustancias biológicas, las células o fluidos de origen humano. De la naturaleza de estos materiales se derivan características especiales relacionadas con la transmisión de enfermedades; de ahí la necesidad de hacer controles de calidad y seguridad.

Para reducir las probabilidades de que se produzca transmisión de alguna enfermedad infecciosa, se recomienda que la sangre sea del propio paciente y que para la obtención del PRP se lleven a cabo las medidas de asepsia pertinentes <sup>15</sup>.

### 3. JUSTIFICACIÓN:

Las úlceras de pie diabético son complicaciones muy prevalentes a nivel mundial dentro de la patología diabética (el 15% de los pacientes con DM desarrollan UPD) <sup>16</sup>. La mayoría de ellas responden positivamente a los tratamientos convencionales; sin embargo, algunas se cronifican conduciendo a la amputación del miembro. Por esta razón y su alta prevalencia es necesario implementar nuevos tratamientos.

El plasma rico en plaquetas (PRP) es una estrategia de tratamiento basada en la acción de los factores de crecimiento, que favorecen la regeneración tisular.

### 4. OBJETIVOS:

**4.1 Objetivo general.-** Estudiar la actividad del plasma rico en plaquetas (PRP) en el tratamiento de las úlceras de pie diabético (UPD).

**4.2 Objetivos específicos.-**

- 1.- Estudiar la eficacia del PRP en el tratamiento de las úlceras de pie diabético.
- 2.- Analizar los efectos adversos del PRP en el tratamiento de las UPD.
- 3.- Describir la eficacia del plasma rico en plaquetas en la prevención de la infección en las UPD.
- 4.- Comparar la eficacia del tratamiento con plasma rico en plaquetas con otros tratamientos convencionales en las UPD.

### 5. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN:

**5.1. Estrategia de búsqueda.-** Los estudios fueron identificados mediante una búsqueda sistemática en las bases de datos Cochrane Library, PubMed, Dialnet y Google Académico, con posibilidad de acceso a todos los artículos completos a través de la Universidad de Salamanca y el portal *Sci-hub*.

Las palabras clave utilizadas para la búsqueda en Dialnet, Cochrane Library y Google Académico fueron: *pie diabético, úlcera, plasma rico en plaquetas, efectos adversos, prevención de la infección, diabetic foot, ulcer, platelet-rich plasma, adverse effects y antimicrobial activity*.

Igualmente se hizo una búsqueda a partir de los términos MeSH (Medical Subject Headings) del tesoro de “PubMed”. De forma específica se realizó de la siguiente manera:

- (“Platelet-rich plasma” [Mesh]) AND “foot ulcer” [Mesh] AND “diabetic foot” [Mesh].
- (“Platelet-rich plasma” [Mesh]) AND “adverse effects” [Mesh].
- (“Platelet-rich plasma” [Mesh]) AND “antimicrobial activity” [Mesh].
- (“Diabetic foot” [Mesh]) AND “therapy” [Mesh] AND “platelet-rich plasma” [Mesh].

Además se filtró la búsqueda en artículos que fueran revisiones sistemáticas, estudios randomizados controlados y meta-análisis, publicados a partir del año 2005. Se seleccionaron los artículos escritos en inglés y en español.

## 5.2. Criterios de inclusión y exclusión.-

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tipo de artículos: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Estudios controlados randomizados.</li> <li>○ Meta-análisis.</li> <li>○ Revisiones bibliográficas sistemáticas.</li> </ul> </li> <li>- Características del estudio: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tamaño de la muestra &gt; 15.</li> <li>○ Técnicas de obtención del PRP.</li> <li>○ Pauta terapéutica.</li> <li>○ Estudio del tiempo de cicatrización.</li> <li>○ Tiempo de seguimiento &gt; 1 mes.</li> <li>○ Estudio de los efectos adversos.</li> <li>○ Análisis estadístico de la eficacia.</li> <li>○ Comparación con ttos convencionales.</li> </ul> </li> <li>- Selección de pacientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacientes con DM controlada.</li> <li>○ Pacientes &gt; 18 años.</li> <li>○ Pacientes no fumadores.</li> <li>○ UPD no infectada en MMII.</li> </ul> </li> <li>- Fecha del estudio: a partir de 2005.</li> <li>- Idioma del trabajo: inglés o español.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tipo de artículos: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Comentarios/opinión de expertos.</li> <li>○ Casos clínicos.</li> <li>○ Estudios costo-efectivos.</li> </ul> </li> <li>- Características del estudio: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tamaño de la muestra &lt; 15.</li> <li>○ Trabajos que no se basen en el estudio de la eficacia y la seguridad.</li> <li>○ Estudios sin tto estadístico de los resultados.</li> <li>○ Trabajos con datos incompletos o dudosos.</li> </ul> </li> <li>- Selección de pacientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacientes sin diagnóstico de DM.</li> <li>○ Pacientes &lt; 18 años.</li> <li>○ Pacientes fumadores.</li> <li>○ Úlceras infectadas.</li> <li>○ Pacientes con ttos inmunosupresores y/o corticoides.</li> </ul> </li> <li>- Fecha del estudio: antes de 2005.</li> </ul>

**Tabla 1.- Criterios de inclusión y exclusión.**

**5.3. Evaluación de la calidad de los estudios.**- En los artículos seleccionados se evaluó la calidad metodológica mediante la Escala Jadad (EJ) o sistema de puntuación de calidad de Oxford <sup>17</sup>, utilizándose los siguientes criterios y asignándose valores de 0 a 5:

- Estudio randomizado.
- Explicación del método de aleatorización.
- Descripción de doble ciego.
- Explicación y calidad de las condiciones de enmascaramiento.
- Descripción de las pérdidas de población.

Además, se ha creado una jerarquización de los estudios para crear una guía de práctica clínica basada en la evidencia, observando el diseño y los sesgos asumidos, y generándose el “Nivel de Evidencia” (NE). Véase tabla 2 <sup>18</sup>.

<b>NIVELES DE EVIDENCIA:</b>	
1	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos randomizados y controlados.
2	Revisiones sistemáticas de estudios de cohorte o de casos-control.
3	Estudios no analíticos como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos o cartas.

**Tabla 2.- Niveles de evidencia.**

Basándonos en estos criterios podemos afirmar que todos nuestros trabajos tienen Nivel de Evidencia 1 (NE 1) y puntuación Jadad superior a 3.

**5.4. Datos obtenidos de los artículos revisados.**- De los trabajos analizados se han recogido los siguientes datos: método de diseño, EJ, NE, población de estudio, técnica de obtención del PRP, características de la intervención, evaluación de las úlceras, seguimiento de los pacientes después del tratamiento, análisis estadístico de la eficacia, prevención de la infección y efectos adversos del PRP.

Se definió la **eficacia** del tratamiento con PRP como la evolución del proceso de cicatrización de las UPD, cuantificándose el *tamaño de reducción de las mismas en función del tiempo (velocidad de reducción)*, expresado en cm<sup>2</sup>/semana. En los resultados se recoge la media  $\pm$  desviación estándar (SD). En aquellos estudios en los que no se incluía, lo hemos calculado nosotros a partir de los datos presentados.

Definimos **efecto adverso** como un *problema clínico inesperado que sucede durante el tratamiento con el PRP*. Los resultados reflejan el porcentaje de pacientes que presentaron los siguientes efectos adversos: fallecimientos, alteraciones cutáneas, aparición de autoanticuerpos y aparición de metástasis en individuos con una neoplasia oculta <sup>19</sup>.

Para estudiar la **actividad antimicrobiana** se ha utilizado el término definido como *crecimiento antibacteriano*. Los autores definen este concepto de acuerdo a la siguiente fórmula <sup>20</sup>:

$$\text{crecimiento antibacteriano} = \frac{\text{nº de bacterias en el grupo de estudio} - \text{nº de bacterias en grupo control}}{\text{nº de bacterias en grupo control}}$$

### **Técnicas de obtención del PRP <sup>21</sup>.-**

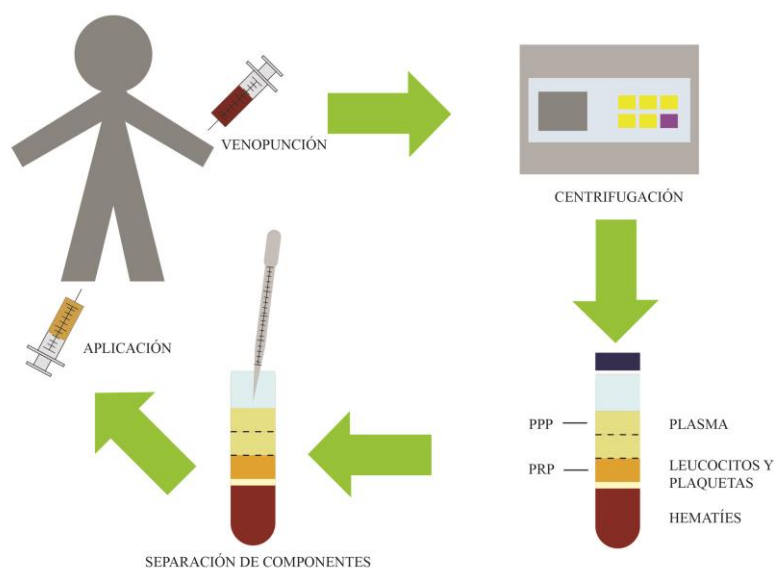
El plasma rico en plaquetas se puede obtener mediante *técnica cerrada* con kits desechables o de forma manual con *técnica abierta*. Dependiendo del sistema que se emplee para su obtención, la concentración de plaquetas, leucocitos, eritrocitos y factores de crecimiento puede ser diferente, por lo que el uso de un tipo determinado depende de las características de úlcera que se desea tratar. Todos los pasos descritos a continuación deben realizarse siguiendo las medidas de asepsia correspondientes.

- **Técnica cerrada:** el método de obtención seguirá las instrucciones descritas por cada sistema comercial, siendo los pasos generales los siguientes: extracción de sangre de cada paciente en tubos con aditivos propios del kit, centrifugación inmediata sin refrigeración, extracción de fracciones indicadas y extracción de PRP según normas del proveedor. En este tipo de técnica es necesaria la activación de las plaquetas con trombina bovina y gluconato cálcico porque el PRP no se administra de forma inmediata.

- **Técnica abierta:** el procesamiento se realizará en un banco de sangre o laboratorio privado a partir de volúmenes de sangre menores (autólogos o heterólogos) y un equipamiento sencillo para obtener mayor concentración de factores de crecimiento. Mediante esta técnica, no se considera necesaria la activación previa de las plaquetas puesto que se produce *in situ* al contacto con el colágeno tendinoso, ya que se administra de forma inmediata.

Se pueden obtener, por tanto, diferentes fracciones (véase figura 3):

- Preparado Rico en Factores de Crecimiento (PRGF).
- Plasma Rico en Plaquetas y Factores de Crecimiento (PRPGF).
- Plasma Rico en Plaquetas (PRP).
- Plasma Pobre en Plaquetas (PPP).
- Plasma Rico en Plaquetas y Rico en Leucocitos (LR-PRP).
- Plasma Rico en Plaquetas y Pobre en Leucocitos (LP-PRP).



Marta Patricia

**Figura 3.- Técnica de obtención del PRP.**

## 6. RESULTADOS:

**6.1. Resultados globales de la búsqueda.-** Después de una búsqueda inicial se han encontrado 56 artículos; de los cuales se han estudiado 11, y 45 han sido excluidos por las razones expresadas en la tabla 4.

Número total de artículos encontrados:	56
Número total de artículos estudiados:	11
Número total de artículos excluidos:	45
Razones por las que los artículos no fueron incluidos en el estudio:	
Por el tipo de trabajo.	8
Por el contenido del estudio.	17
Por el método de estudio.	9
Por el tamaño de la muestra de estudio.	7
Por el idioma del trabajo.	4

**Tabla 4.- Artículos encontrados para estudiar la actividad del PRP.**



## 6.2. Resultados de los artículos analizados.-

Título							
A prospective, randomized controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers.							
Referencia	22	Fecha	2006	EJ	> 3	NE	1
Método de diseño del estudio	Estudio prospectivo controlado randomizado comparativo.						
Población de estudio	<ul style="list-style-type: none"><li>• N = 72 pacientes</li><li>• Pacientes con DM tipo 1 y tipo 2 con HbA1c &lt; 12.</li><li>• UPD de al menos 4 semanas de evolución.</li><li>• Área de las úlceras: 0,5-20 cm².</li></ul>						
	División de pacientes en 2 grupos de estudio: <ul style="list-style-type: none"><li>○ Grupo control: tto convencional (n = 21).</li><li>○ Grupo de estudio: tto con PRP (n = 19).</li></ul>						
Técnica de obtención de PRP	Técnica cerrada.						
Intervención sobre la población	<ol style="list-style-type: none"><li>1.- Control analítico + valoración de IA con índice tobillo-brazo.</li><li>2.- Desbridamiento mecánico de placas necróticas.</li><li>3.- Lavado de la úlcera con SF.</li><li>4.- Aplicación del tto 2 veces/semana durante 12 semanas:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Grupo control: solución salina.</li><li>○ Grupo estudio: gel de PRP.</li></ul></li></ol>						
Análisis							
Evaluación de las úlceras	Medición de tamaños de úlceras y evaluación de tejido perilesional cada 3 días.						
Seguimiento de los pacientes después del tratamiento	Durante 12 semanas.						
Análisis de la eficacia	<p>Velocidad de reducción:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Grupo control: <math>\bar{X} = 0,309 \text{ cm}^2/\text{semana}</math> <math>SD = 0,053</math></li><li>• Grupo de estudio: <math>\bar{X} = 0,345 \text{ cm}^2/\text{semana}</math> <math>SD = 0,067</math></li></ul> <p><b>p-valor = 0,001</b></p>						
Prevención de la infección	NA.						
Efectos adversos del PRP	Alteración cutánea: 2 ( <b>10,53%</b> ).						

**Tabla 5.- Resultados del artículo 22.**

Título							
<i>Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: a systematic review.</i>							
Referencia	23	Fecha	2010	EJ	> 3	NE	1
Método de diseño del estudio	Revisión bibliográfica sistemática.						
Población de estudio	No especificado.						
Técnica de obtención de PRP	No especificado.						
Intervención sobre la población	No especificado.						
Análisis							
Evaluación de las úlceras	No especificado.						
Seguimiento de los pacientes después del tratamiento	No especificado.						
Análisis de la eficacia	Total de artículos estudiados = 18: - Estudios prospectivos randomizados informan resultados positivos → 16 (88.88%). - Estudios retrospectivos no informan resultados positivos→ 2 (11,12%).						
	Existe una evidencia científica sobre los resultados favorables del uso de PRP para el tratamiento de las úlceras diabéticas.						
Prevención de la infección	No especificado.						
Efectos adversos del PRP	En 4 de los artículos revisados se describen EA definidos como mínimos.						

**Tabla 6.- Resultados del artículo <sup>23</sup>.**

Título							
Autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic chronic refractory cutaneous ulcers: a prospective, randomized clinical trial.							
Referencia	24	Fecha	2011	EJ	> 3	NE	1
Método de diseño del estudio	Estudio prospectivo randomizado comparativo.						
Población de estudio	<ul style="list-style-type: none"><li>N = 117 UPD (n = 103 pacientes).</li><li>Pacientes &gt; 18 años con al menos una úlcera que no ha cicatrizado en los últimos 2 años con ttos convencionales.</li></ul>						
	División en 2 grupos de estudio: <ul style="list-style-type: none"><li>Grupo control: tto convencional (n = 51)</li><li>Grupo de estudio: tto con APG (n = 66)</li></ul>						
Técnica de obtención de PRP	Técnica abierta.						
Intervención sobre la población	<ol style="list-style-type: none"><li>Controles: insulínico + antibacteriano + nutricional + HTA + dislipemia.</li><li>Lavado de la úlcera con SF.</li><li>Desbridamiento mecánico de placas necróticas.</li><li>Aplicación del tto 3 veces/semana durante 12 semanas:<ul style="list-style-type: none"><li>Grupo control: apósito con vaselina oclusivo.</li><li>Grupo de estudio: gel de APG + apósito oclusivo.</li></ul></li></ol>						
Análisis							
Evaluación de las úlceras	Medición y evaluación de los tamaños de las UPD cada 3 días.						
Seguimiento de los pacientes después del tratamiento	Durante 16 semanas.						
Análisis de la eficacia	Velocidad de reducción: <ul style="list-style-type: none"><li>Grupo control: <math>\bar{X} = 0,293 \text{ cm}^2/\text{semana}</math> <math>SD = 0,051</math></li><li>Grupo de estudio: <math>\bar{X} = 0,331 \text{ cm}^2/\text{semana}</math> <math>SD = 0,078</math></li></ul> <b>p-valor = 0,005</b>						
Prevención de la infección	NA.						
Efectos adversos del PRP	No se han descrito EA en ningún paciente: (0%).						

**Tabla 7.- Resultados del artículo <sup>24</sup>.**

Título							
Plasma rico en plaquetas para el tratamiento de úlceras isquémicas del paciente diabético.							
Referencia	25	Fecha	2012	EJ	> 3	NE	1
Método de diseño del estudio	Estudio prospectivo randomizado.						
Población de estudio	<ul style="list-style-type: none"><li>N = 24 pacientes (13 hombres y 11 mujeres).</li><li>Pacientes con UPD en MMII.</li></ul>						
Técnica de obtención de PRP	Técnica abierta.						
Intervención sobre la población	<ul style="list-style-type: none"><li>1.- Lavado con SF de la superficie de la úlcera.</li><li>2.- Infiltración perilesional única de 20-30 mL de PRP.</li><li>3.- Curas diarias con jabón y solución salina durante 8 semanas.</li></ul>						
Análisis							
Evaluación de las úlceras	Medición de tamaños de úlceras pretratamiento y a las 8 semanas postratamiento.						
Seguimiento de los pacientes después del tratamiento	Durante 4 semanas.						
Análisis de la eficacia	Velocidad de reducción: $\bar{X} = 0,322 \text{ cm}^2/\text{semana}$ $SD = 0,037$ <b>p-valor = 0,000</b>						
Prevención de la infección	NA.						
Efectos adversos del PRP	NA.						

**Tabla 8.- Resultados del artículo <sup>25</sup>.**

Título							
Antibacterial effect of autologous platelet-rich gel derived from subjects with diabetic dermal ulcers in vitro.							
Referencia	20	Fecha	2012	EJ	4	NE	1
Método de diseño del estudio	Estudio prospectivo randomizado.						
Población de estudio	<ul style="list-style-type: none"><li>• N = 16 pacientes (13 hombres y 5 mujeres).</li><li>• Pacientes con DM tipo 1 y tipo 2.</li><li>• UPD tratadas previamente con ABO.</li></ul>						
	División en 6 grupos de estudio: <ul style="list-style-type: none"><li>○ Grupo 1: APG.</li><li>○ Grupo 2: APG + APO (apocinina).</li><li>○ Grupo 3: PRP (sin adición de trombina).</li><li>○ Grupo 4: PPP (para excluir la actividad antibacteriana).</li><li>○ Grupo 5 (primer grupo control): PBS1.</li><li>○ Grupo 6 (segundo grupo control): PBS2.</li></ul>						
Técnica de obtención de PRP	Técnica abierta.						
Intervención sobre la población	<ul style="list-style-type: none"><li>1.- Lavado con SF de la superficie de la úlcera.</li><li>2.- Descripción de la aplicación en división de grupos.</li></ul>						
Análisis							
Evaluación de las úlceras	NA.						
Seguimiento de los pacientes después del tratamiento	NA.						
Análisis de la eficacia	No especificado.						
Prevención de la infección	PBS vs resto - 4 primeras horas. <ul style="list-style-type: none"><li>○ <b>p-valor = 0,008.</b></li></ul> PRP vs PPP vs APG vs APG-APO. <ul style="list-style-type: none"><li>○ <b>p-valor = 0,79.</b></li></ul>						
Efectos adversos del PRP	NA.						

**Tabla 9.- Resultados del artículo <sup>20</sup>.**

Título							
<i>Evaluation of the effects of homologous platelet gel on healing lower extremity wounds in patients with diabetes.</i>							
Referencia	26	Fecha	2013	EJ	> 3	NE	1
Método de diseño del estudio	Estudio prospectivo randomizado.						
Población de estudio	<ul style="list-style-type: none"><li>• N = 21 pacientes (8 hombres y 13 mujeres).</li><li>• Pacientes entre 45 y 84 años.</li><li>• DM tipo 2 controlada.</li><li>• UPD de al menos 3 semanas de evolución.</li><li>• Isquemia en MMII.</li><li>• Tratamientos con ABO compatibles con PRP.</li></ul>						
Técnica de obtención de PRP	Técnica abierta.						
Intervención sobre la población	<ol style="list-style-type: none"><li>1.- Lavado con SF de la superficie de la úlcera.</li><li>2.- Desbridamiento.</li><li>3.- Aplicación del PRP.</li><li>4.- Cobertura con apósito protector.</li><li>5.- Curas 2 veces/semana.</li></ol>						
Análisis							
Evaluación de las úlceras	Medición de tamaños de úlceras cada 72 horas.						
Seguimiento de los pacientes después del tratamiento	Durante 8 semanas.						
Análisis de la eficacia	Velocidad de reducción: $\bar{X} = 0,402 \text{ cm}^2/\text{semana}$ $SD = 0,051$ <b>p-valor = 0,001</b>						
Prevención de la infección	NA.						
Efectos adversos del PRP	No se han descrito EA en ningún paciente (0%).						

**Tabla 10.- Resultados del artículo <sup>26</sup>.**

Título							
<i>Effectiveness of platelet-rich plasma to enhance healing of diabetic foot ulcers in patients with concomitant peripheral arterial disease and clitical limb ischemia.</i>							
Referencia	27	Fecha	2015	EJ	> 3	NE	1
Método de diseño del estudio	Estudio retrospectivo de un solo centro.						
Población de estudio	<ul style="list-style-type: none"><li>• N = 72 pacientes.</li><li>• Pacientes con DM controlada.</li><li>• UPD de al menos 4 semanas de evolución.</li><li>• Úlceras de grado 1 no infectadas.</li></ul>						
Técnica de obtención de PRP	Técnica cerrada.						
Intervención sobre la población	1.- Control analítico + índice tobillo-brazo. 2.- Aplicación de tto 2 veces/semana durante 16 semanas: <ul style="list-style-type: none"><li>- Lavado con SF.</li><li>- Desbridamiento.</li><li>- Aplicación de PRP.</li><li>- Cobertura con apósito protector.</li></ul>						
Análisis							
Evaluación de las úlceras	Medición de tamaños de úlceras y la evolución 2 veces/semana.						
Seguimiento de los pacientes después del tratamiento	Durante 12 semanas.						
Análisis de la eficacia	Velocidad de reducción: $\bar{X} = 0,293 \text{ cm}^2/\text{semana}$ $SD = 0,029$ <b>p-valor = 0,002</b>						
Prevención de la infección	NA.						
Efectos adversos del PRP	No se han descrito EA en ningún paciente (0%).						

**Tabla 11.- Resultados del artículo <sup>27</sup>.**

Título							
<i>Evaluation of wound healing in diabetic foot ulcers using PRP gel: a single-arm clinical trial.</i>							
Referencia	28	Fecha	2016	EJ	> 3	NE	1
Método de diseño del estudio	Estudio prospectivo longitudinal de un solo brazo.						
Población de estudio	<ul style="list-style-type: none"><li>• N = 71 UPD.</li><li>• Pacientes entre 30 y 79 años.</li><li>• UPD que no ha disminuido al menos el 50% de su tamaño en un mes.</li></ul>						
Técnica de obtención de PRP	Técnica cerrada.						
Intervención sobre la población	1.- Control analítico + tto. profiláctico con ABO. 2.- Tratamiento durante 4 semanas: <ul style="list-style-type: none"><li>- Lavado con SF.</li><li>- Desbridamiento mecánico.</li><li>- Aplicación de PRP.</li><li>- Cobertura con apósito protector.</li></ul>						
Análisis							
Evaluación de las úlceras	Medición de tamaños de úlceras semanalmente.						
Seguimiento de los pacientes después del tratamiento	Durante 12 semanas (2,8% UPD se reabrieron).						
Análisis de la eficacia	Velocidad de reducción: $\bar{X} = 0,316 \text{ cm}^2/\text{semana}$ $SD = 0,023$ <b>p-valor = 0,000</b>						
Prevención de la infección	NA.						
Efectos adversos del PRP	No se han descrito EA en ningún paciente (0%).						

**Tabla 12.- Resultados del artículo <sup>28</sup>.**



Título							
Role of plasma growth factor in the healing of chronic ulcers of the lower legs and foot due to ischemia in diabetic patients.							
Referencia	29	Fecha	2016	EJ	> 3	NE	1
Método de diseño del estudio	Estudio prospectivo randomizado comparativo.						
Población de estudio	<ul style="list-style-type: none"><li>• N = 50 pacientes.</li><li>• Pacientes con DM controlada.</li><li>• Pacientes &gt; 18 años.</li><li>• UPD con evolución de 6 a 16 meses.</li></ul>						
	División en 2 grupos de estudio: <ul style="list-style-type: none"><li>○ Grupo control: tto convencional (n = 34)</li><li>○ Grupo de estudio: tto con PRP (n = 16)</li></ul>						
Técnica de obtención de PRP	Técnica abierta.						
Intervención sobre la población	<ul style="list-style-type: none"><li>1.- Lavado de la úlcera con SF.</li><li>2.- Desbridamiento mecánico.</li><li>3.- Aplicación del tto. cada 10 días:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Grupo control: hidrocoloides.</li><li>○ Grupo de estudio: PRP autólogo.</li></ul></li></ul>						
Análisis							
Evaluación de las úlceras	Medición de los tamaños de las UPD cada 10 días.						
Seguimiento de los pacientes después del tratamiento	Durante 20 semanas.						
Análisis de la eficacia	<p>Velocidad de reducción:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Grupo control: <math>\bar{X} = 0,245 \text{ cm}^2/\text{semana}</math> <math>SD = 0,031</math></li><li>• Grupo de estudio: <math>\bar{X} = 0,383 \text{ cm}^2/\text{semana}</math> <math>SD = 0,046</math></li></ul> <p><b>p-valor = 0,002</b></p>						
Prevención de la infección	NA.						
Efectos adversos del PRP	NA.						

**Tabla 13.- Resultados del artículo <sup>29</sup>.**

Título							
Platelet-rich plasma for the treatment of clean diabetic foot ulcers.							
Referencia	30	Fecha	2016	EJ	> 3	NE	1
Método de diseño del estudio	Estudio prospectivo randomizado comparativo.						
Población de estudio	<ul style="list-style-type: none"><li>N = 56 pacientes.</li><li>Pacientes con DM controlada.</li></ul>						
	División en 2 grupos de estudio: <ul style="list-style-type: none"><li>Grupo control: tto convencional (n = 28)</li><li>Grupo de estudio: tto con PRP (n = 28)</li></ul>						
Técnica de obtención de PRP	Técnica abierta.						
Intervención sobre la población	<ul style="list-style-type: none"><li>1.- Lavado de la úlcera con SF.</li><li>2.- Desbridamiento mecánico de tejidos necróticos.</li><li>3.- Aplicación del tto 2 veces/semana:<ul style="list-style-type: none"><li>Grupo control: SF.</li><li>Grupo de estudio: PRP autólogo.</li></ul></li></ul>						
Análisis							
Evaluación de las úlceras	Medición de los tamaños de las UPD 2 veces/semana.						
Seguimiento de los pacientes después del tratamiento	Durante 12 semanas.						
Análisis de la eficacia	<p>Velocidad de reducción:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Grupo control: <math>\bar{X} = 0,310 \text{ cm}^2/\text{semana}</math> <math>SD = 0,064</math></li><li>Grupo de estudio: <math>\bar{X} = 0,388 \text{ cm}^2/\text{semana}</math> <math>SD = 0,052</math></li></ul> <p><b>p-valor = 0,003</b></p>						
Prevención de la infección	No especificado.						
Efectos adversos del PRP	NA.						

**Tabla 14.- Resultados del artículo <sup>30</sup>.**

Título							
<i>Management of chronic diabetic foot ulcers using platelet-rich plasma.</i>							
Referencia	31	Fecha	2017	EJ	> 3	NE	1
Método de diseño del estudio	Estudio prospectivo randomizado.						
Población de estudio	<ul style="list-style-type: none"><li>• N = 150 pacientes (85 hombres y 65 mujeres).</li><li>• Pacientes con DM controlada.</li><li>• UPD de más de 6 meses de duración.</li></ul>						
Técnica de obtención de PRP	Técnica cerrada.						
Intervención sobre la población	1.- Lavado de la úlcera con SF. 2.- Aplicación de PRP cada 2 días. 3.- Cobertura con apósito protector.						
Análisis							
Evaluación de las úlceras	Medición de los tamaños de las UPD cada dos días.						
Seguimiento de los pacientes después del tratamiento	Durante 16 semanas.						
Análisis de la eficacia	Velocidad de reducción: $\bar{X} = 0,366 \text{ cm}^2/\text{semana}$ $SD = 0,059$ <b>p-valor = 0,000</b>						
Prevención de la infección	No especificado.						
Efectos adversos del PRP	NA.						

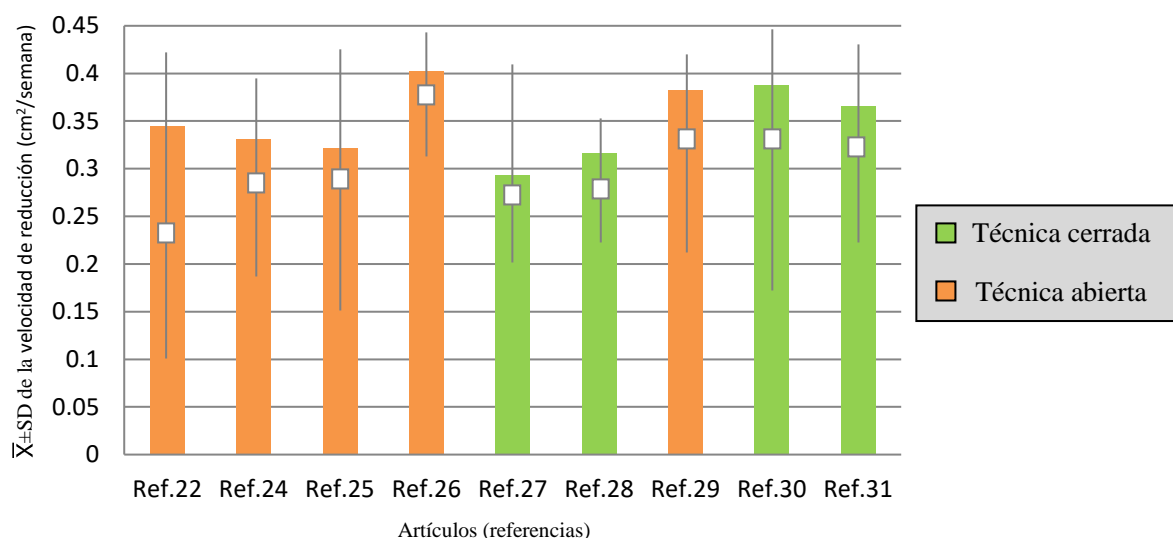
**Tabla 15.- Resultados del artículo <sup>31</sup>.**

**6.3. Características de los estudios y calidad de los mismos.-** Varios artículos fueron encontrados en más de una base de datos.

En lo referente a los artículos incluidos para estudiar la eficacia del PRP en las úlceras de pie diabético, todos los artículos excepto uno (tabla 6<sup>23</sup> – revisión bibliográfica sistemática) fueron estudios de investigación, con NE 1 y EJ < 3 (tablas 5<sup>22</sup>, 7<sup>24</sup>, 8<sup>25</sup>, 10<sup>26</sup>, 11<sup>27</sup>, 12<sup>28</sup>, 13<sup>29</sup>, 14<sup>30</sup> y 15<sup>31</sup>). Cinco de ellos estudian también los efectos adversos del PRP (tablas 5<sup>22</sup>, 7<sup>24</sup>, 10<sup>26</sup>, 11<sup>27</sup> y 12<sup>28</sup>). Asimismo, cuatro de ellos comparan la eficacia de los tratamientos convencionales de las UPD respecto al tratamiento con PRP (tablas 5<sup>22</sup>, 7<sup>24</sup>, 13<sup>29</sup> y 14<sup>30</sup>).

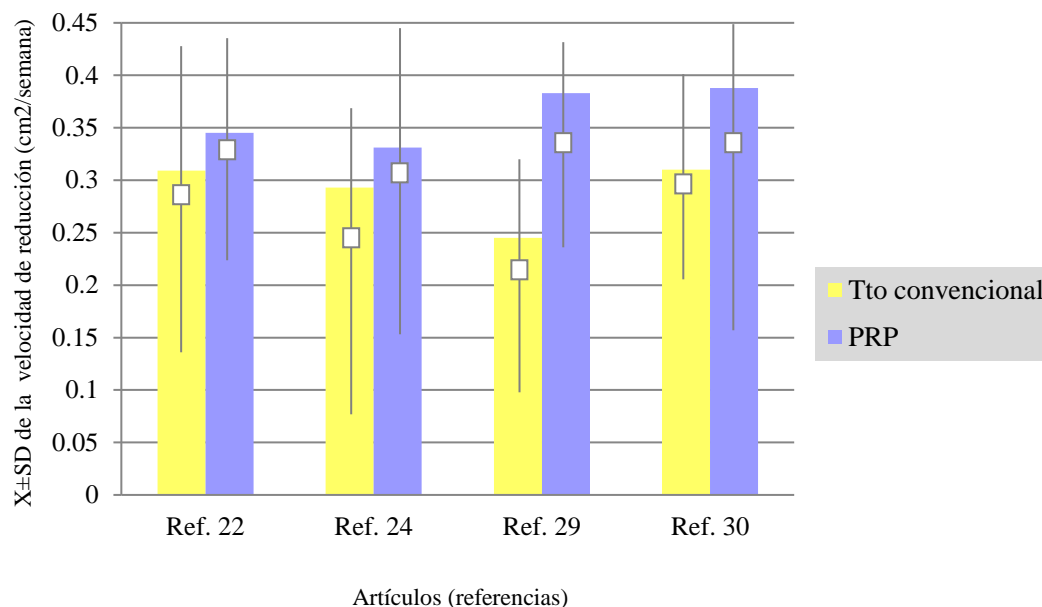
Respecto a la eficacia del PRP en la prevención de la infección en la UPD sólo se ha estudiado un artículo, un estudio prospectivo randomizado con NE 1 y puntuación Jadad 4 (tabla 9<sup>20</sup>).

**6.4. Análisis de la eficacia.-** La *media de la velocidad de reducción del tamaño* de la UPD con PRP es superior de forma estadísticamente significativa respecto a su estado inicial. Véase Gráfico 1.



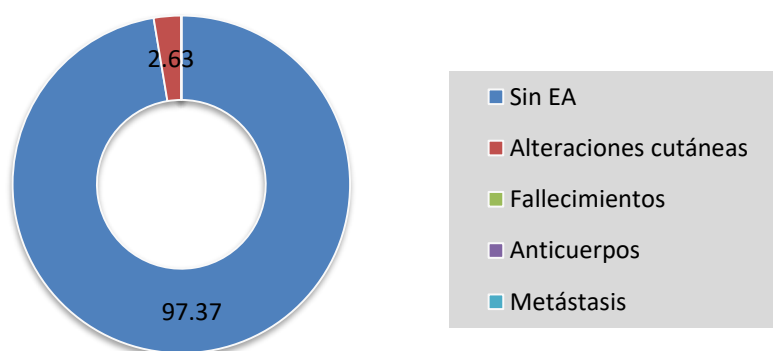
**Gráfico 1.-** Velocidad de reducción del tamaño de las úlceras.

La *media de la velocidad de reducción del tamaño* de la UPD con PRP es superior de forma estadísticamente significativa respecto a los tratamientos convencionales. Véase Gráfico 2.



**Gráfico 2.-** Velocidad de reducción: PRP vs tto convencionales.

**6.5. Análisis de la seguridad.**-Del total de los 11 artículos analizados, cinco <sup>22, 24, 26, 27, 28</sup> describen la presentación de efectos secundarios del PRP, y solo uno tiene complicaciones definidas como mínimas (tabla 5 <sup>22</sup>): alteraciones cutáneas en dos pacientes (10,53%). Véase Gráfico 3.



**Gráfico 3.-** Porcentaje de pacientes que presentaron EA del tratamiento con PRP.

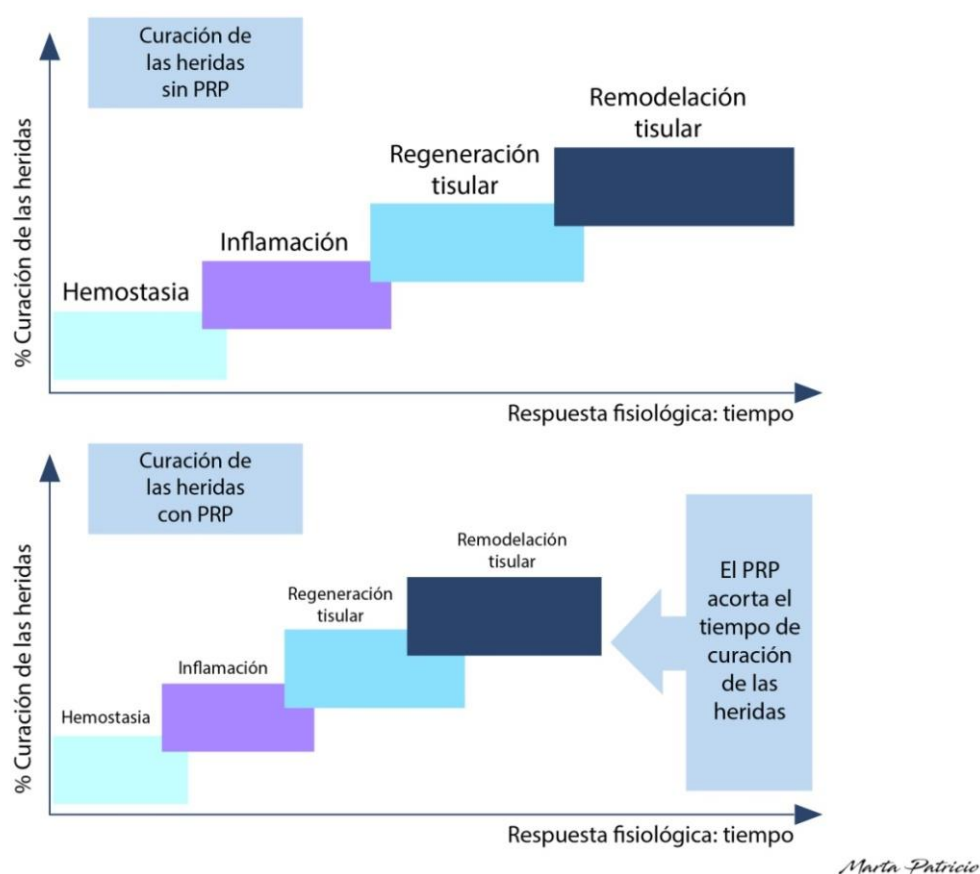
**6.6. Análisis de la prevención de la infección.**- Solo se ha analizado un artículo<sup>20</sup> que cumplía nuestros criterios para estudiar la actividad del PRP en la prevención de la infección (tabla 9).

## 7. DISCUSIÓN:

Las UPD son complicaciones graves dentro de la patología diabética que suponen una merma de la calidad de vida del paciente. La mayoría de ellas responde positivamente a los tratamientos convencionales; sin embargo, algunas se cronifican. Por esta razón y su alta prevalencia es necesario implementar nuevos tratamientos.

El plasma rico en plaquetas (PRP) es una estrategia de tratamiento basada en la acción de los factores de crecimiento, que favorecen la regeneración tisular.

En nuestros resultados observamos que el tratamiento con PRP es eficaz en la resolución de las UPD tanto de manera absoluta como comparado con los tratamientos convencionales. Véanse gráfico 1 y 2 y figura 4.



**Figura 4.-** Diferencias en la curación de las heridas sin PRP y con PRP.

Igualmente describimos que no hay diferencias en la eficacia del PRP respecto a la técnica de obtención según el uso de técnica abierta o cerrada (gráfico 1).

Tampoco se observan diferencias en cuanto a las pautas de tratamiento. Sin embargo, tenemos que añadir que la aplicación de PRP de forma única no es suficiente, ya que el desbridamiento sigue siendo una técnica previa a la inyección.

Este tratamiento local de las UPD no excluye el tratamiento sistémico de la enfermedad de base y la valoración del estado general del paciente, ya que diversos fármacos pueden alterar factores relacionados con los procesos de regeneración (anticoagulantes, corticoides, quimioterápicos, etc. <sup>8</sup>). Uno de los criterios de inclusión de pacientes para la aplicación del tratamiento con PRP es que las UPD no presenten infección, ya que las enzimas proteolíticas bacterianas inhiben los factores de crecimiento.

Hemos encontrado que la aplicación del PRP es segura, puesto que se describen escasos efectos adversos y estos son de carácter leve (gráfico 3). Sin embargo, podemos decir que dada su naturaleza, la utilización de proteínas autogénicas reduce el riesgo de fracaso del tratamiento, evitándose, entre otros muchos factores, el rechazo tisular.

Asimismo, tras el seguimiento de los pacientes post-tratamiento con PRP, en la casi totalidad de los casos, no se observa recidiva de las UPD.

La presencia de los leucocitos en algunas fracciones del plasma rico en plaquetas justificaría su acción profiláctica infecciosa, sin embargo, tan solo hemos encontrado un artículo que estudie este aspecto. Sería interesante el desarrollo de investigaciones en esta línea.

Como indicamos en la introducción la aplicabilidad del PRP no queda restringida a las UPD, sino que se utiliza igualmente en otras ramas de la salud: medicina estética, dermatología, odontología e implantología, cirugía y medicina del deporte.

## **8. CONCLUSIONES:**

- 1.- El plasma rico en plaquetas es un tratamiento eficaz para las úlceras de pie diabético.
- 2.- El PRP reduce el tiempo de regeneración de tejidos en las UPD limpias respecto a los tratamientos convencionales.
- 3.- El PRP como tratamiento tópico de las UPD diabético presenta escasos y leves efectos adversos.
- 4.- No hay datos sobre la capacidad profiláctica infecciosa del PRP.



## 9. BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Gorosito S E. Pie diabético. Prosac [Internet]. 2014 [3 Ene 2018]; 10(1):1-5.  
Disponible en:  
[http://educacion.sac.org.ar/pluginfile.php/6823/mod\\_page/content/2/1-24-PROSAC10-5-Gorosito-A.pdf](http://educacion.sac.org.ar/pluginfile.php/6823/mod_page/content/2/1-24-PROSAC10-5-Gorosito-A.pdf)
- 2) Tirado R A, López J, Tirado F J. Guía de práctica clínica en el pie diabético. Archivos de Medicina [Internet]. 2014 [10 Enero 2018]; 10(1):1-17. Disponible en: <http://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/gua-de-prctica-clnica-en-el-pie-diabtico.pdf>
- 3) Ramírez F, Rebolledo A. Diabetes mellitus y sus complicaciones. Plast Rest Neurol [Internet]. 2006 [5 Feb 2018]; 10(2):139-151. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/plasticidad/prn-2006/prn062e.pdf>
- 4) Alonso M, Mediavilla JJ, López F, Comas J M, Carramiñana F, Mancera J (et al). Evaluación de la realización del cribado del pie diabético en Atención Primaria. Endocrinol Nutr [Internet]. 2014 [7 Feb 2018]; 61(6):311-317.  
Disponible en: <https://vdocuments.site/evaluation-of-diabetic-foot-screening-in-primary-care.html>
- 5) Hospital Universitario Ramón y Cajal. Pie diabético. Protocolo de cuidados [Internet]. 2005 [8 Abr 2018]; 1-7. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1202756185419&ssbinary=true>
- 6) Rodríguez J, Palomar M, Torres J. Plasma rico en plaquetas: Fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. Rev Esp Cir Oral Maxilofac [Internet]. 2012 [3 Mar 2018]; 34(1):8-17. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-cirugia-oral-maxilofacial-300-articulo-plasma-rico-plaquetas-fundamentos-biologicos-S113005581100102X>

- 7) Gómez B, Becerro R, Losa M, Sánchez R. Plasma rico en factores de crecimiento. Rev Odont Meicana [Internet]. 2005 [9 Mar 2018]; 9(3):141-146. Disponible en:  
<https://revistas.ucm.es/index.php/RICP/article/viewFile/RICP0707120007A/18629>
- 8) Valencia C. Cicatrización: proceso de reparación tisular. Investig Andina [Internet]. 2010 [4 Abr 2018]; 12(20):85-98. Disponible en:  
<http://www.scielo.org.co/pdf/inan/v12n20/v12n20a08.pdf>
- 9) Barbeito CG, Laube A. Los factores de crecimiento: aspectos básicos y potencialidades terapéuticas. Analecta vet [Internet]. 2005 [8 Abr 2018]; 8(251):8-27. Disponible en:  
[http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/11179/Documento\\_completo\\_.pdf?sequence=1](http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/11179/Documento_completo_.pdf?sequence=1)
- 10) Beca T, Hernández G, Morante S, Bascones A. Plasma rico en plaquetas: una revisión bibliográfica. Av Periodon Implantol [Internet]. 2007 [8 Abr 2018]; 19(1):39-52. Disponible en:  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-65852007000200005](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852007000200005)
- 11) Alves R, Grimalt R. A review of platelet-rich plasma: history, biology, mechanism of action and classification. Skin Appe Diso [Internet]. 2018 [10 Abr 2018]; 18-24. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/477353>
- 12) FDA.gov [Internet]. Estados Unidos: US Food And Drug Administration; 1938 [actualizado 14 Ago 2007; 10 Abr 2018]. Disponible en:  
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=640.34>
- 13) Baró F, Alonso C, López S. Informe/V1/23052013. AEMPS [Internet]. 2013 [10 Abr 2018]; 1-5. Disponible en:  
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP-AEMPS-DEF-mayo13.pdf>

**14)** Ministerio de Sanidad, política social e igualdad. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. AEMPS [Internet]. 2011 [10 Abr 2018]; 1-14. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/home.htm>

**15)** Comité de Vigilancia Epidemiológica. Manual de Normas y Procedimientos de Bioseguridad. 2003 [2 May 2018]; 6. Disponible en:

<http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd49/gc-bioseguridad.pdf>

**16)** podiatrists.org [Internet]. California: CPMA. 1920 [actualizado 26 Sep 2017; 10 Mar 2018]. Disponible en:

[https://www.podiatrists.org/visitors/foothealth/espanol/diabetic\\_wound](https://www.podiatrists.org/visitors/foothealth/espanol/diabetic_wound)

**17)** Quintas N. Indicadores de la calidad de las publicaciones científicas en el área de Ciencias Sociales en España. Rev Invest Educ [Internet]. 2015 [17 Feb 2018]; 34(1):259. Disponible en: <http://www.um.es/documents/793464/1180186/210191-858591-1-PB+%281%29.pdf/b8b48e29-ee02-46f8-aa87-37b8328c7b7b>

**18)** Manterola C, Asenjo C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. Rev Chilena Infec [Internet]. 2014 [17 Feb 2018]; 31(6):705-718. Disponible en:

<http://paginas.facmed.unam.mx/deptos/sp/wp-content/uploads/2013/12/Manterola-C.-Jerarquizacion-de-la-evid.-Niv-de-evidencia-y-grados-de-recomen-Rev-Chilena-2014.pdf>

**19)** Martínez JM, Cano J, Gonzalo JC, Campo J, Esparza GC, Seoane JM. ¿Existen riesgos al utilizar los concentrados de Plasma Rico en Plaquetas de uso ambulatorio? Med Oral [Internet]. 2002 [9 Mar 2018]; 7:375-390. Disponible en:

[http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv7\\_i5\\_p375.pdf](http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv7_i5_p375.pdf)

**20)** Chen L, Wang C, Liu H, Liu G, Ran X. Antibacterial effect of autologous platelet-rich gel derived from subjects with diabetic dermal ulcers in vitro. J Diabetes Res [Internet]. 2013 [11 Feb 2018]; 5. Disponible en:

<https://www.hindawi.com/journals/jdr/2013/269527/>

- 21)** Moreno R, Gaspar M, Jiménez J, Alonso JM, Villimar A, López P. Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora. *Farm Hosp* [Internet]. 2015 [22 Mar 2018]; 39(3):130-136. Disponible en: [https://www.sefh.es/fh/147\\_7998.pdf](https://www.sefh.es/fh/147_7998.pdf)
- 22)** Driver VR, Hanft J, Fylling CP, Beriou JM. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Mana* [Internet]. 2006 [11 Feb 2018]; 52(6):68-87. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/b33b/0378851c34f1c52f211ccd095de5ed077194.pdf>
- 23)** Villela D, Santos V. Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: a systematic review. *Growth Factors* [Internet]. 2010 [11 Feb 2018]; 28(2):111-116. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08977190903468185?journalCode=igrf20>
- 24)** Li L, Chen D, Wang C, Yuan N, Wang Y, He L (et al). Autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic chronic refractory cutáneo usulcers: a prospective, randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011 [11 Feb 2018]; 1-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25847503>
- 25)** Enríquez ME, Bobadilla NO, Rodríguez ÓA, Guerra A, Carrasco L, Varela J. Plasma rico en plaquetas para el tratamiento de úlceras isquémicas del paciente diabético. *Rev Mex Angio* [Internet]. 2012 [11 Feb 2018]; 40(2):51-56. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexang/an-2012/an122a.pdf>
- 26)** Shan G, Zhang Y, Ma J, Li Y, Zuo D, Qiu J (et al). Evaluation of the effects of homologous platelet gel on healing lower extremity wounds in patients with diabetes. *Int J Low Extrem Wounds* [Internet]. 2013 [11 Feb 2018]; 12(1):22-29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/23509083/>

- 27)** Kontopodis N, Tavlak E, Papadopoulos G, Panditis D, Kafetzakis A, Chalkiadakis G (et al). Effectiveness of platelet-rich plasma to enhance healing of diabetic foot ulcers in patients with concomitant peripheral arterial disease and critical limb ischemia. *Int J Low Extrem Wounds* [Internet]. 2015 [11 Feb 2018]; 15(1):45-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795280>
- 28)** Mohammadi M, Molavi B, Nikbakht M, Mohammadi AM, Mostafaei S, Norooznezhad AH (et al). Evaluation of wound healing in diabetic foot ulcers using PRP gel: a single-arm clinical trial. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2016 [11 Feb 2018]; 56(2):160-164. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27839965>
- 29)** Milek T, Baranowsky K, Zydlewski P, Ciostek P, Mlosek K, Olszowski W. Role of plasma growth factor in the healing of chronic ulcers of the lower legs and foot due to ischemia in diabetic patients. *Postepy Dermatol Alergol* [Internet]. 2016 [11 Feb 2018]; 34(6):601-606. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29422826>
- 30)** Ahmed M, Reffat SA, Hassan A, Eskander F. Platelet-rich plasma for the treatment of clean diabetic foot ulcers. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2016 [11 Feb 2018]; 38:206-211. Disponible en: [https://www.annalsofvascularsurgery.com/article/S0890-5096\(16\)30622-7/pdf](https://www.annalsofvascularsurgery.com/article/S0890-5096(16)30622-7/pdf)
- 31)** Babaei V, Afradi H, Gohardani HZ, Nasseri F, Azarafza M, Teimourian S. Management of chronic diabetic foot ulcers using platelet-rich plasma. *J Wound Care* [Internet]. 2017 [11 Feb 2018]; 26(12):784-787. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/321850753\\_Management\\_of\\_chronic\\_diabetic\\_foot\\_ulcers\\_using\\_platelet-rich\\_plasma](https://www.researchgate.net/publication/321850753_Management_of_chronic_diabetic_foot_ulcers_using_platelet-rich_plasma)